

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 700 546

(21) N° d'enregistrement national : 93 00338

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 498/04, A 61 K 31/42(C 07 D 498/04, 233:70,
263:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15.01.93.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.07.94 Bulletin 94/29.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : SYNTHELABO Société anonyme —
FR.

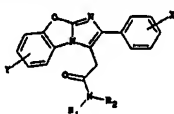
(72) Inventeur(s) : De Peretti Danielle, Gibert Jean-
François et George Pascal.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Ludwig Jacques Synthelabo (Service
Brevets).

(54) Dérivés d'imidazo[2,1-b]benzoxazole-3-acétamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

(57) Composé répondant à la formule générale (I)



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy, Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Application en thérapeutique.

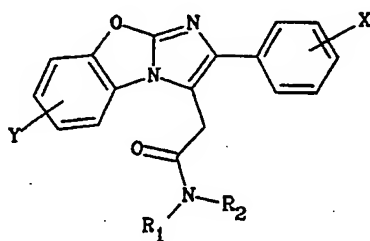
FR 2 700 546 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés d'imidazo[2,1-b]benzoxazole-3-acétamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle

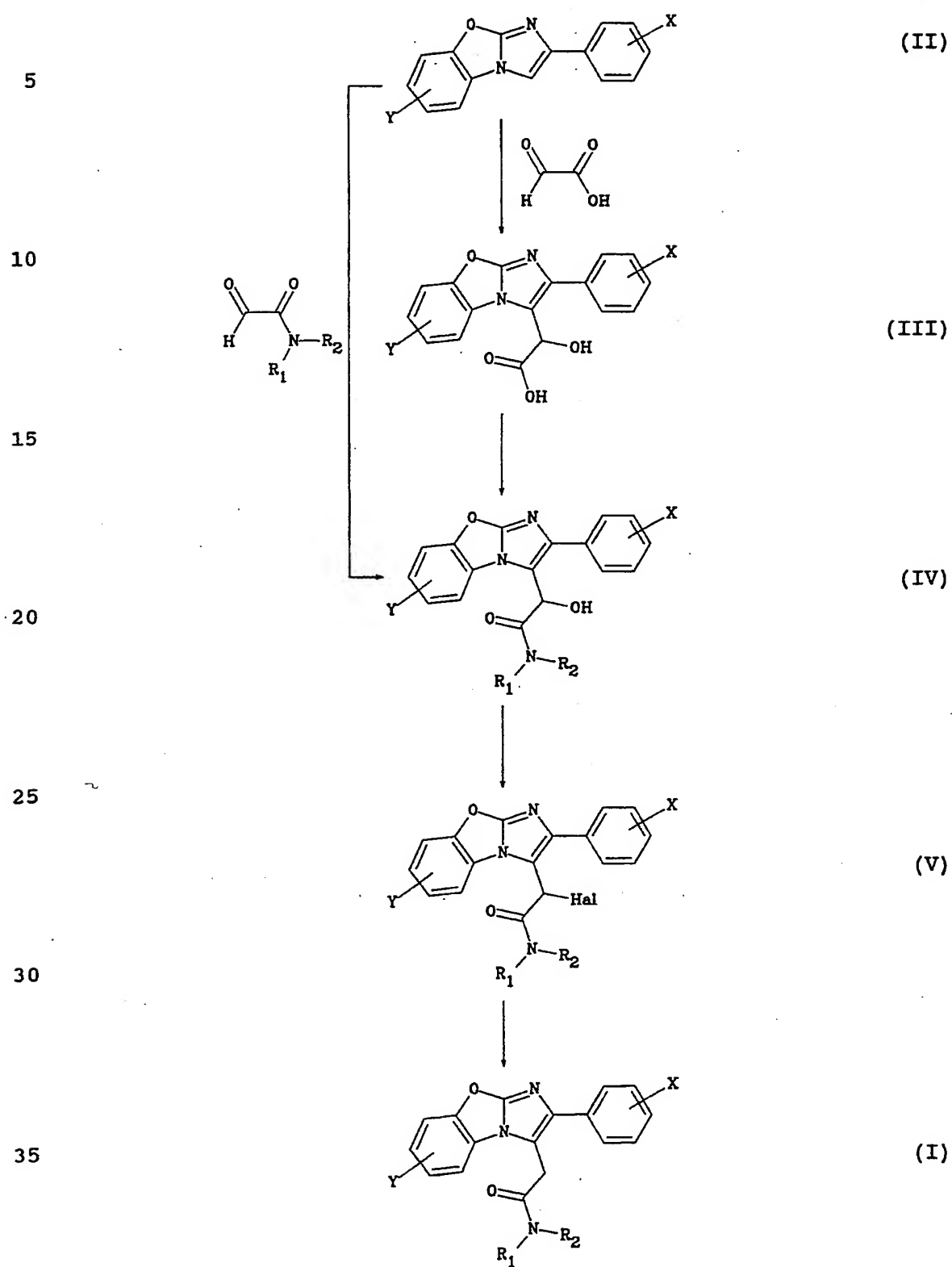
- 15 X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy,
 Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle
 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et
 20 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

- 25 Conformément à l'invention, on peut préparer ces composés selon des procédés illustrés par les schémas 1 et 2 qui suivent.

- Selon le procédé (a) du schéma 1, on fait réagir un dérivé
 30 d'imidazo[2,1-b]benzoxazole de formule générale (II) (dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus) avec l'acide glyoxylique dans un solvant protique tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 120°C, pour former un dérivé d'acide α-hydroxyacétique de formule générale (III). On fait
 35 réagir ce dernier avec l'anhydride acétique en présence d'une base organique telle que la pyridine, à une température de 20 à 60°C, pour former le dérivé d'acide α-acétyloxyacétique correspondant, que l'on traite lui-même au moyen de N,N'-carbonyldiimidazole dans un solvant inerte, par exemple un

Schéma 1



solvant chloré ou étheré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 50°C, puis on traite *in situ* l'imidazolidine intermédiaire ainsi obtenu avec une amine de formule générale HNR_1R_2 (dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus) à une température de 0 à 20°C, pour obtenir un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV).

Lorsque chacun des symboles R_1 et R_2 représente un groupe méthyle, une variante du procédé consiste à préparer un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV) en traitant un composé de formule générale (II) avec un glyoxamide de formule générale $\text{HC(O)C(O)NR}_1\text{R}_2$ (dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle et que l'on prépare *in situ* au moyen de 2,2-diéthoxy-N,N-diméthylacétamide comme décrit dans la demande de brevet EP-251859), dans un solvant protique, par exemple l'acide acétique, à une température de 20 à 80°C.

On traite ensuite le dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV) avec un polyhalogénure d'acide sulfurique ou phosphorique, par exemple le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore ou tout autre agent équivalent, dans un solvant inerte par exemple un solvant chloré ou étheré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 80°C, pour former un dérivé de α -halogénoacétamide de formule générale (V) (dans laquelle X, Y, R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore).

Finalement on fait réagir le composé de formule générale (V) soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, par exemple le borohydrure de sodium ou de potassium, dans un solvant protique, par exemple un alcool aliphatique tel que le méthanol ou l'éthanol, ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un dithionite alcalin, par exemple l'hyposulfite ou le dithionite de sodium, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfoxyate de sodium (Rongalite®), dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré tel que le dichlorométhane, éventuellement en présence

d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, par exemple le *N,N*-diméthylformamide ou la *N*-méthylpyrrolidone, à une température de 20 à 40°C.

5

Schéma 2

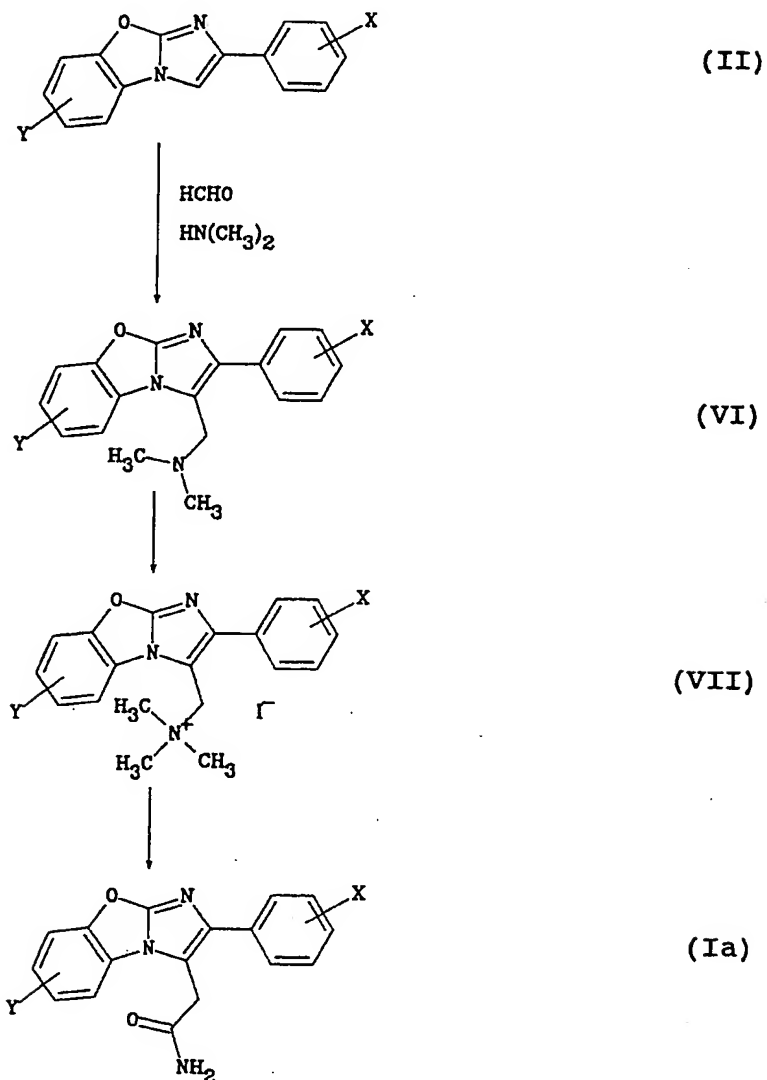
10

15

20

25

30



Un autre procédé (b) de préparation est illustré par le schéma 2 ci-dessus

Il convient pour la préparation d'amides primaires de formule générale (I, $R_1=R_2=H$), et consiste à faire réagir un dérivé d'imidazo[2,1-*b*]benzoxazole de formule générale (II) (dans

laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus) avec le formaldéhyde et la diméthylamine en présence d'un excès d'acide, par exemple l'acide acétique, éventuellement dans un co-solvant étheré, par exemple le dioxane, à une température de 20 à 100°C, pour former une base de Mannich de formule générale (VI), que l'on quaternise au moyen d'un agent méthylant, par exemple l'iodométhane ou le sulfate de diméthyle, dans un solvant étheré ou chloré, par exemple l'éther diéthylique ou le dichlorométhane. On traite ensuite le sel d'ammonium ainsi obtenu par un cyanure alcalin, par exemple le cyanure de sodium ou de potassium, en présence d'eau et dans un solvant alcoolique, par exemple l'éthanol ou le 2-méthoxyéthanol, à la température de reflux, pour obtenir un dérivé d'acétamide de formule générale (Ia), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène.

Les dérivés d'imidazo[2,1-b]benzoxazole de formule générale (II) peuvent être préparés selon toutes méthodes décrites dans la littérature, par exemple dans *J. Het. Chem.*, 2, 287 (1965) et *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 2204 (1970).

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros des composés indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à ceux du tableau 1 donné plus loin.

Exemple 1 (Composé n° 3)

N,N-diméthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

5 1.1 α -Hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

Dans un ballon de 1 l on mélange 22,6 g (0,157 mole) de 2,2-diéthoxy-*N,N*-diméthylacétamide et 3,5 ml d'acide chlorhydrique à 37% dans 140 ml d'acide acétique, et on chauffe le mélange en l'agitant à 50°C pendant 1h.

10 On ajoute ensuite 13 g (0,157 mole) d'acétate de sodium puis, par petites portions, 12,3 g (0,052 mole) de 2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole, et on maintient le chauffage et l'agitation pendant 2,5h.

On évapore le mélange sous pression réduite, on reprend le
15 résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on élimine un insoluble par filtration, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec
20 un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol, puis par cristallisation dans l'éther diéthylique.

On obtient 10,2 g de composé.

Point de fusion : 153-155°C

25 1.2 *N,N*-diméthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

On traite 2,73 g (0,0081 mmole) d' α -hydroxy-*N,N*-diméthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide avec 10 ml de chlorure de thionyle dans 60 ml de dichlorométhane à température ambiante pendant 15h.
30

On évapore le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite, on reprend le résidu dans l'éther diéthylique sec, on l'essore et on le sèche.

On obtient 2,5 g (6,3 mmoles) de chlorhydrate de α -chloro-
35 *N,N*-diméthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide que l'on réduit au moyen de 2,92 g (19 mmoles) de Rongalite® dans 80 ml de dichlorométhane pendant 16h à température ambiante.

On filtre la suspension, on ajoute de l'eau au filtrat, on

sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on cristallise le résidu dans l'éther diéthylique. On purifie le solide par chromatographie sur colonne de gel
5 de silice en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol, puis par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 0,9 g de composé. Point de fusion : 190-192°C.

10 Exemple 2 (Composé n° 5)

6-Chloro-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

15 2.1 Acide 6-chloro- α -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétique.

On agite pendant 18h à température ambiante un mélange de 13 g (0,048 mole) de 6-chloro-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole et 9,2 g (0,097 mole) d'acide glyoxylique dans 400 ml d'acide acétique.

20 On évapore le solvant sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans un mélange d'eau et de dichlorométhane. On collecte le solide par filtration, on le lave à l'eau puis à l'éther diéthylique et on le sèche. On obtient 14,3 g de composé.

25 Point de fusion : 200°C (décomposition).

2.2. 6-Chloro- α -hydroxy-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

On agite pendant 48h à température ambiante un mélange de 7 g
30 (0,02 mole) d'acide 6-chloro- α -hydroxy-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétique, 55 ml de pyridine et 55 ml d'anhydride acétique.

On évapore le mélange sous pression réduite et on cristallise le résidu dans l'éthanol, on filtre la suspension, on lave
35 le solide à l'éther diéthylique et on le sèche sous vide.

On obtient 5,5 g (0,0143 mmole) d'acide α -acétyloxy-6-chloro-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétique que l'on fait réagir avec 3,5 g (0,0216 mmole) de *N,N'*-carbonyldiimidazole dans 125 ml de tétrahydrofurane sec pendant 2,5h à tempéra-

ture ambiante.

On refroidit le mélange avec un bain de glace, on le traite avec 5 ml de méthylamine sèche et on maintient l'agitation pendant 12h à température ambiante

- 5 On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau, on filtre la suspension, on lave le solide récupéré à l'eau, à l'éthanol puis à l'éther diéthylique, et on le sèche sous vide.

On obtient 3 g de composé.

- 10 Point de fusion : 272-274°C.

2.3 6-Chloro-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide.

- On traite 3 g (0,0084 mole) de 6-chloro- α -hydroxy-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide dans 60 ml de dichlorométhane sec avec 16 ml de chlorure de thionyle pendant 12h à température ambiante.

- On évapore le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite, on lave le résidu solide avec de l'éther diéthylique sec et on le sèche sous vide.

- On obtient 3,15 g (0,0076 mmole) de chlorhydrate de α ,6-dichloro-*N*-méthyl-2-phénylimidazo[2,1-*b*]benzoxazole-3-acétamide que l'on réduit au moyen de 3,6 g (0,023 mole) de Rongalite® dans 140 ml de dichlorométhane pendant 12h à température ambiante.

- On filtre la suspension, on lave le filtrat avec de l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre et on l'évapore sous pression réduite. On reprend le résidu dans un mélange d'éthanol, de dichlorométhane et d'éther diéthylique et on filtre la suspension. On purifie le solide récupéré par recristallisation dans le propan-2-ol.

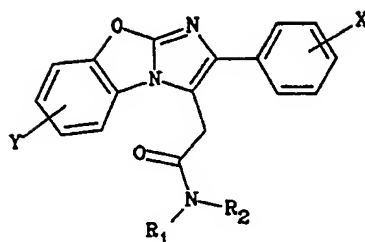
On obtient 0,7 g de composé.

Point de fusion : 259-261°C.

35

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Tous les composés sont à l'état de base.

Tableau 1

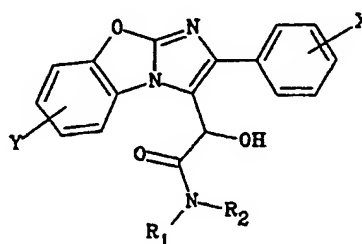


(I)

N°	X	Y	R ₁	R ₂	F (°C)
1	H	H	H	H	266-268
2	H	H	H	CH ₃	244-246
3	H	H	CH ₃	CH ₃	190-192
4	H	6-Cl	H	H	288-290
5	H	6-Cl	H	CH ₃	259-261
6	H	6-Cl	CH ₃	CH ₃	211-212

Le tableau 2 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (IV), intermédiaires dans le procédé illustré par le schéma 1. Tous les composés sont à l'état de base.

Tableau 2



(IV)

N°	X	Y	R ₁	R ₂	F (°C)
1'	H	H	H	CH ₃	261-263 (d)
2'	H	H	CH ₃	CH ₃	153-155
3'	H	6-Cl	H	CH ₃	272-274
4'	H	6-Cl	CH ₃	CH ₃	238-240

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs ω_1 (benzodiazépiniques de type 1) et ω_2 (benzodiazépiniques de type 2).

L'affinité des composés pour les récepteurs ω_1 du cervelet et ω_2 de la moelle épinière a été déterminée selon une variante
10 de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de ^3H -flumazenil au lieu de ^3H -diazepam comme radioligand. On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moelle épinière pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de
15 tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du ^3H -flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mme, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les composés de l'invention à différentes concentrations, dans un
5 volume final de 525 μl . Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous vide sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du ^3H -flumazenil est déterminée en présence de diazepam 1 μM non marqué. On analyse les données selon les
10 méthodes usuelles et on calcule la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe de 50% la liaison du ^3H -flumazenil. Les CI_{50} des composés de l'invention se situent, dans ces essais, entre 1 et 1000 nM.

15 Etude de l'activité anxiolytique.

L'activité anxiolytique est évaluée chez le rat dans le test de conflit de prise de boisson, selon la méthode décrite par J. R. Vogel, B. Beer et D. E. Clody dans *Psychopharmacologia*
20 (Berl.), 21, 1-7 (1971).

Après une diète hydrique de 48h, le rat est placé dans une enceinte isolée du bruit et équipée d'une pipette d'eau reliée à un anxiomètre délivrant un léger choc électrique tous les 20 coups de langue. Le nombre de chocs reçus est

automatiquement compté pendant 3 minutes, et permet d'évaluer l'activité anxiolytique des composés testés. Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM), dose qui produit une augmentation significative du nombre de chocs
5 reçus, par rapport au nombre observé chez les animaux témoins.

Les DEM des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 10 et 100 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

10

Etude de l'activité anticonvulsivante.

Activité vis-à-vis des convulsions maximales induites chez la souris par électrochoc ou par injection de pentétrozol.

15 Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982).

30 minutes après administration intrapéritonéale du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions (extensions des pattes arrière), soit immédiatement
20 après application d'un courant électrique (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) à l'aide d'électrodes transcornéennes, soit pendant les 30 minutes qui suivent l'injection sous-cutanée de pentétrozol (125 mg/kg). Les résultats sont exprimés par la DA_{50} ,
25 dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113 (1949)) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

Les DA_{50} des composés de l'invention se situent, dans cet
30 essai, entre 1 et 100 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

Activité vis-à-vis des convulsions induites chez la souris par l'isoniazide.

L'activité intrinsèque des composés est déterminée par le
35 temps de latence d'apparition des convulsions induites par l'administration sous-cutanée d'isoniazide (800 mg/kg) simultanément avec le composé à tester, injecté par voie intrapéritonéale, selon le protocole décrit par G. Perrault, E. Morel, D. Sanger et B. Zivkovic dans *Eur. J. Pharmacol.*,

- 156, 189-196 (1988). Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui produit 50% de l'effet maximal, par rapport aux animaux témoins, déterminée à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.
- 5 Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 1 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

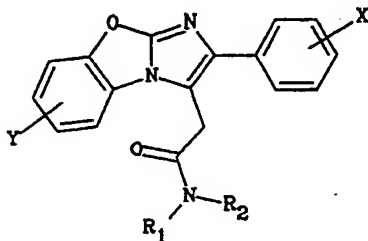
- Les résultats des essais effectués sur les composés de l'in-
- 10 vention montrent que, *in vitro*, ils déplacent le ³H-flumazénil de ses sites de liaison spécifiques au niveau du cervelet et de la moëlle épinière ; par conséquent ils présentent une affinité pour les sites ω_1 et ω_2 (benzodiazépines de type 1 et de type 2) situés au sein du complexe macromoléculaire
- 15 GABA_A-sites ω -canal chlorure.
- In vivo* ils se comportent comme des agonistes complets ou partiels, ou comme des antagonistes vis-à-vis de ces récepteurs.
- Ils possèdent des propriétés anxiolytiques et anticonvulsivantes et, par conséquent, peuvent être utilisés pour le
- 20 traitement d'affections liées aux désordres de la transmission GABAergique, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie, la spasticité, les contractures musculaires, les troubles cognitifs, les troubles du sevrage vis-
- 25 à-vis de l'alcoolisme, etc.

- A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme
- 30 de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, suppositoires, etc, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
(C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy,

Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
15 (C₁-C₃)alkyle,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et

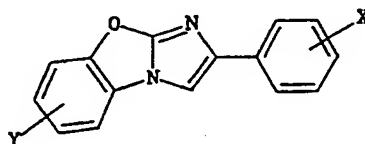
R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

20 2. Procédé de préparation de composés selon la revendication
1, caractérisé en ce que

a) on fait réagir un dérivé d'imidazo[2,1-b]benzoxazole de
formule générale (II)

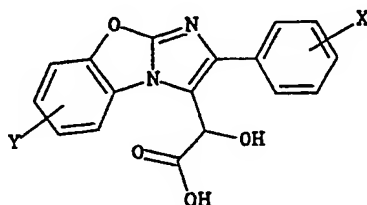
25



(II)

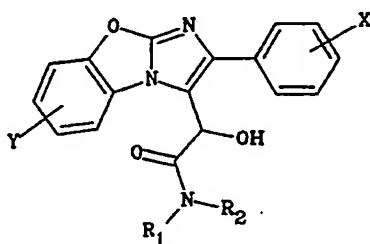
(dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendi-
30 cation 1) avec l'acide glyoxylique dans un solvant protique à
une température de 20 à 120°C, pour former un dérivé d'acide
α-hydroxyacétique de formule générale (III)

35



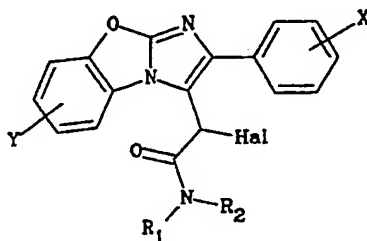
(III)

et on fait réagir ce dernier avec l'anhydride acétique en présence d'une base organique, à une température de 20 à 60°C, pour former le dérivé d'acide α -acétyloxyacétique correspondant, que l'on traite lui-même au moyen de *N,N'*-carbonyldiimidazole dans un solvant inerte, à une température de 20 à 50°C, puis on traite *in situ* l'imidazolide intermédiaire ainsi obtenu avec une amine de formule générale HNR_1R_2 (dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1) à une température de 0 à 20°C, pour obtenir un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV)



(IV)

ou bien, lorsque chacun des symboles R_1 et R_2 représente un groupe méthyle, on prépare un dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV) en traitant un composé de formule générale (II) avec un glyoxamide de formule générale $\text{HC(O)C(O)NR}_1\text{R}_2$ (dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle) dans un solvant protique, à une température de 20 à 80°C, puis on traite le dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (IV) avec un polyhalogénure d'acide sulfurique ou phosphorique, dans un solvant inerte, à une température de 20 à 80°C, pour former un dérivé de α -halogénoacétamide de formule générale (V)

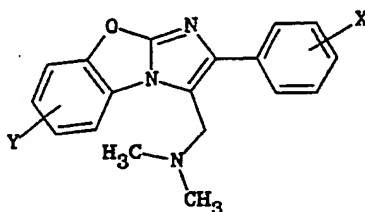


(V)

(dans laquelle X , Y , R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène), et finalement on fait réagir le composé de formule générale (V)

- soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, dans un solvant protique ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un
- 5 dithionite alcalin, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfoxyrate de sodium, dans un solvant inerte, éventuellement en présence d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, à une température de 20 à 40°C,
- 10 ou bien, et dans le cas d'un amide primaire de formule générale (I),
- b) on fait réagir un dérivé d'imidazo[2,1-b]benzoxazole de formule générale (II) avec le formaldéhyde et la diméthylamine en présence d'un excès d'acide, éventuellement dans un
- 15 co-solvant étheré, à une température de 20 à 100°C, pour former une base de Mannich de formule générale (VI)

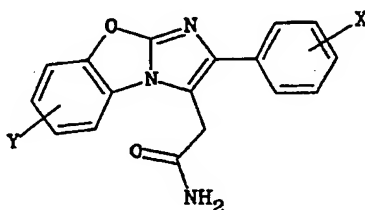
20



(VI)

- que l'on quaternise au moyen d'un agent méthylant, puis on
- 25 traite le sel d'ammonium ainsi obtenu par un cyanure alcalin, en présence d'eau et dans un solvant alcoolique, à la température de reflux, pour obtenir un dérivé d'acétamide de formule générale (Ia)

30



(Ia)

35

laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé

selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un
- 5 excipient pharmaceutique.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

FR 9300338
FA 481885

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-3 455 924 (D. LEDNICER) * colonne 1; revendication 1 * ---	1,3
A	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN. vol. 36, no. 12, 1988, TOKYO JP pages 4760 - 4768 A. N. SHORBAGI ET AL 'Imidazo(2,1-b)thiazoles' * tableau I * -----	1,3
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> C07D A61K </div>
Date d'achèvement de la recherche 08 SEPTEMBRE 1993		Examinateur VOYIAZOGLOU D.
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p> </div> </div>		